

УДК 616-057.7:577.213/.217

РОЛЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК И СОСТОЯНИЯ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Т.А. Шуматова, Н.Г. Приходченко, Л.А. Оденбах, И.В. Ефремова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: эпигенетика, онтогенез, фолатный цикл, гомоцистеин.

Обзор литературы, посвященный роли метилирования ДНК в физиологии и патологии человека. Рассмотрены влияние эпигенотипа на генотип, факторы, активирующие и подавляющие процессы метилирования ДНК и деацетилирование гистонов, роль состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов. Особое внимание уделено роли генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, поскольку дефицит метильных групп напрямую связан с их полиморфизмами. Показано, что полиморфные варианты генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR*, обуславливая различную функциональную значимость белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций в ходе фолатного цикла и, по мнению ряда авторов, могут рассматриваться как фактор риска развития целого ряда заболеваний.

Развитие значимых с клинической и социальной точек зрения форм сердечно-сосудистых, аллергических, гастроинтестинальных и онкологических заболеваний определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды с генетически обусловленными особенностями метаболизма конкретного индивидуума. В настоящее время традиционное представление о том, что восприимчивость к заболеваниям детерминирована лишь взаимодействием между генами и окружающей средой, дополняется и расширяется новыми данными о ключевой роли эпигенетического репрограммирования [1, 7, 10, 12, 19].

Под эпигенетикой обычно понимают наследуемые изменения в генной экспрессии, не связанные с изменениями последовательности ДНК как в митозе, так и между поколениями [26]. Первые знания и опыт в области эпигенетики показали, что генетическая основа в реализации распространенных (мультифакториальных) заболеваний имеет очень большое значение. Не менее важную роль играет и эпигенетический статус, предоставленный человеческим организмом также за счет приобретенного влияния факторов внешней среды. И только во взаимодействии всех данных факторов обеспечивается здоровье генома [10, 21]. Этим и объясняются индивидуальные колебания и возникновение уникальности клеток, тканей и органов, несмотря на идентичность генетической информации. Главными эпигенетическими медиаторами принято считать модификации гистонов, метилирование ДНК и некодирующие РНК [3, 5, 34].

Известно, что человеческий геном содержит 23 000 генов, которые должны быть экспрессированы в клетках разных специфичностей точно в определенное время. Последнее во многом зависит от структуры хроматина,

организованного из нуклеосом ДНК и гистонов: если хроматин конденсирован, то гены находятся в инактивированном состоянии, если хроматин открыт (деконденсирован) и активен, то это определяет активацию экспрессии генов. В свою очередь динамика состояния хроматина определяется (контролируется) такими обратимыми процессами, как метилирование ДНК и модификация гистонов. Считается, что изменение активности этих процессов обуславливает дерегулирование экспрессии генов и является индуктором развития большинства патологических процессов [23, 29, 38].

Исследование последних лет свидетельствуют о важности процессов метилирования в этиологии и патогенезе многих заболеваний, что открывает новые возможности их лечения [1, 4, 36]. В общебиологическом плане феномен метилирования является элементом системы распознавания, выполняя защитную функцию, направленную на предохранение организма от чужеродной ДНК и избытка эндогенных повторяющихся последовательностей. Показано, что генетической инактивации путем метилирования подвержены ДНК из внешней среды вирусного происхождения или введенные в клетку с помощью трансфекции. Получены данные о том, что интеграция ДНК аденовирусов и гепатита В в геном клетки сопровождается их постепенным метилированием [33]. В нормальных клетках ДНК метилирование в основном имеет место в повторяющихся геномных областях, включая сателлитные ДНК и паразитирующие элементы, такие как длинные (LINES) и короткие (SINES) разбросанные транспозиции, а также эндогенные ретровирусы [2, 31]. В глобальном плане метилирование ДНК регулирует фундаментальные биологические феномены: экспрессию генов, геномный импринтинг и инактивацию X-хромосомы [8, 37].

Описаны возрастные характеристики процесса метилирования ДНК [4, 14]. После оплодотворения яйцеклетки происходит тотальное деметилирование генома, устраняющее профиль, сформированный в исходных половых клетках. В дальнейшем тотальное деметилирование является одним из основных признаков эмбриональных стволовых клеток, являющихся составной частью внутренней массы бластоцисты, обуславливая тотипотентность последних возможной работой генов, ответственных за потенциальную дифференцировку стволовых элементов. После имплантации бластоцисты в клетках запускается процесс метилирования *de novo*, профиль которого в целом сохраняется в соматических клетках взрослого индивидуума.

В зрелом организме определенный уровень метилиции ДНК в клетках базируется на определенном уровне баланса процессов метилиции и деметилиции. Тотальное гипометилирование генома, по-видимому, является характерной чертой процесса старения организма, как это было показано на примере стареющих в культуре фибробластов человека. Установлено, что в стареющих нормальных клетках, как и в опухолевых, имеются гиперметилированные CpG-островки в промоторных участках некоторых генов [16]. Наступление старения и истощение пролиферативного потенциала мезенхимальных стволовых клеток человека в процессе культивирования связывают с возрастанием метилирования гена *p16INK4A* [13, 30].

В целом феномен тотального гипометилирования ДНК с явлениями гиперметилирования отдельных генов в процессе старения организма, обуславливая возможность хромосомной нестабильности и реаранжировки, уже сам по себе становится причиной повышения риска развития в процессе старения таких патологий, как иммунокомпрометированные и нейродегенеративные заболевания, атеросклероз и, естественно, рак.

В этом отношении представляют интерес данные о разной роли ДНК-метилтрансфераз в клетках, находящихся на разной стадии дифференцировки [28]. Если отсутствие ДНК-метилтрансфераз 3а и 3б в эмбриональных стволовых клетках не влияет на их способность реплицироваться, но ингибирует их дифференцировочную активность, то в стволовых гемопоэтических клетках, наоборот, страдает пролиферативная активность, но сохраняется способность к дифференцировке [9, 31]. Следует предположить, что на разных стадиях дифференцировки клеток в зрелом организме и в тех же клетках старого организма чувствительность одних и тех же генов (их CpG-островков) к эффекту метилтрансферазы изменяется, что, по-видимому, вносит весомый вклад в изменение функциональной активности клеточных элементов с возрастом. Изменение чувствительности к метилированию характерно и для клеток разных опухолей, когда в условиях гиперметилирования на определенной стадии развития опухоли часть генов одинаково метилируется во многих опухолях (например, гены опухолевой супрессии), а по другим генам имеется некая специализация чувствительности к метилированию CpG-островков в зависимости от вида опухоли [2, 20]. Более того, условия гипометилиции ДНК могут стать индуктором не только опухолевой трансформации, но и клеточной трансдифференцировки. Было показано, что на фоне блокады метилирования ДНК олигодезоксинуклеотидным комплексом с 2Н-пиримидином происходила морфологическая трансформация миобластов линии C2C12 в гладкомышечные клетки с ингибированием митотической активности [22]. Можно предположить, что трансформация (трансдифференцировка) клетки на фоне тотального гипометилирования ДНК является одним из существенных этапов (фаз, путей, направлений) регенераторных процессов, происходящих в организме

в процессе онтогенеза в норме и при действии каких-либо повреждающих факторов. В первую очередь на роль клеток, способных к регенераторной трансформации, будут претендовать стволовые кроветворные клетки, мезенхимальные стволовые клетки, пластичность которых доказана в многочисленных экспериментах *in vivo* и *in vitro*.

По-видимому, источником метильных групп для ДНК-метилтрансферазы являются молекулы S-аденозилметионина, производство которых осуществляется через фолатный и метиониновый пути с использованием метионина, холина, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ из перерабатываемой пищи [15, 18, 35].

Имеются данные, свидетельствующие об участии в процессах нарушения метилирования ДНК гомоцистеина – аминокислоты, содержащей серу и происходящей из метионина. Как участник метионинового цикла, гомоцистеин может быть реметилирован назад в метионин. В этом цикле метионин используется для синтеза S-аденозилметионина (SAM), который превращается в гомоцистеин и S-аденозилгомоцистеин (SAH), потенциальный ингибитор процесса метилирования. Именно SAM является одним из ведущих доноров метильных групп для метилирования ДНК, а SAH – конкурентным ингибитором SAM-зависимой метилтрансферазы [25].

Метионин – незаменимая аминокислота, которая играет исключительно важную роль во внутриклеточном метаболизме. Он необходим для инициации трансляции и синтеза белковых молекул, а также является единственным субстратом для синтеза S-аденозилметионина (AdoMet), универсального донора метильных групп и предшественника в синтезе полиаминов. AdoMet-зависимое метилирование лежит в основе регуляции важнейших внутриклеточных процессов, включая экспрессию генов, активность ферментов и т.п. [4, 17]. Воспроизводство метионина из гомоцистеина в метионинсинтазной реакции сопряжено с превращением 5-метилтетрагидрофолата (циркулирующей формы фолиевой кислоты) в тетрагидрофолат, необходимый для синтеза ДНК. В ряде клеток и тканей (в том числе в печени) метионин может использоваться для синтеза цистеина, который, в свою очередь, является субстратом для синтеза основного внутриклеточного антиоксиданта – глутатиона. Таким образом, метаболизм метионина тесно связан с окислительно-восстановительным метаболизмом. Независимое функционирование метаболических систем, связанных с обменом метионина, требует эффективной и жесткой регуляции. Неудивительно, что нарушения в метаболизме метионина связаны с целым рядом серьезных патологий, таких как дефекты развития нервной трубки, онкологические, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания [15, 17, 24, 25, 32, 34, 36]. Многие нарушения в метаболизме метионина приводят к росту концентрации гомоцистеина (промежуточного продукта метаболизма метионина) в плазме крови. Показано, что повышение концентрации

гомоцистеина в плазме крови является независимым и достоверным фактором риска осложнений беременности, патологий развития плода, в частности синдрома Дауна и дефектов развития нервной трубки, смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезней Альцгеймера и Паркинсона [6, 17, 18, 25, 27, 32]. Однако механизмы, обеспечивающие связь высокого уровня гомоцистеина с перечисленными патологиями, остаются невыясненными.

Важным источником информации для анализа патологий, связанных с нарушениями в метаболизме метионина, являются дефициты ферментов метаболизма метионина у человека [5, 38]. Правильная интерпретация последствий дефицита ферментов метаболизма метионина также требует понимания нормальной регуляции этого метаболизма. Большинство раковых клеток демонстрирует метиониновую зависимость, гибель или снижение скорости деления при замене метионина его непосредственным предшественником, гомоцистеином [6, 11]. Причина такой аутокотрофии не вполне ясна. Разработано несколько терапевтических стратегий, использующих явление метиониновой зависимости для избирательного подавления роста опухолевых клеток [27]. Исследование регуляции метаболизма метионина в нативных и раковых клетках может привести к повышению эффективности существующих методик, а также к разработке новых стратегий в противоопухолевой терапии, использующих различия в метаболизме метионина между нормальными и опухолевыми клетками. Актуальность исследования регуляции метаболизма метионина также связана с результатами программы обязательного обогащения (фортификации) продуктов питания фолиевой кислотой, запущенной в 1998 году в США (U.S. Food and Drug Administration, 1996). По данным рандомизированных исследований, проведенных в начале 90-х годов прошлого века в Европе [4], увеличение потребления фолиевой кислоты женщинами в период зачатия значительно снижает вероятность дефекта нервной трубки у ребенка. Значительное снижение частоты рождения детей с дефектами нервной трубки, зарегистрированное после начала действия программы фортификации в США [11], является первым примером эффективной профилактики врожденного заболевания. Однако все большее количество исследований показывает, что повышение потребления фолиевой кислоты могло спровоцировать рост абсолютного числа случаев рака толстой кишки, совпавший с началом действия программы [36]. Несмотря на многочисленные исследования, последствия фортификации и целесообразность обязательного обогащения продуктов питания всего населения фолиевой кислотой до сих пор остаются предметом дискуссии. Таким образом, изучение метаболизма метионина имеет большое значение для понимания нормальной регуляции внутриклеточного метаболизма, для понимания молекулярных

механизмов развития многих патологий, а также для решения целого ряда медицинских проблем.

Ключевая роль в регуляции уровня метионина в крови принадлежит печени [15]. Метаболизм метионина в этом органе характеризуется уникальным тканеспецифическим ферментным профилем. В клетках печени одновременно экспрессируются две изоформы метионаденозилтрансферазы (MAT), MAT1 и MAT3, в то время как в других органах и тканях экспрессируется MAT2. Зависимость скорости реакции MAT3 от концентрации продукта (AdoMet) противоположна той, которую демонстрируют MAT1 и MAT2, AdoMet ингибирует MAT1, MAT2 и активирует MAT3. Для печени также характерно исключительно высокое содержание глицин-N-метилтрансферазы (фермента, который катализирует бесполезную, на первый взгляд, реакцию), бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы и цистатионин-β-синтазы. Таким образом, интересной особенностью обмена метионина в печени является существование параллельных путей превращения метаболитов на нескольких участках метаболического пути. Физиологическая роль такого дублирования до сих пор оставалась неясной. Согласно данным Т.К. Корендяевой (2011), метаболизм метионина в клетках печени функционирует в двух режимах. При его низких концентрациях работают в основном ферменты, которые обеспечивают воспроизводство и сохранение метионина в клетке. При концентрациях метионина выше физиологической уровень метаболитов и скорость метаболических процессов резко меняются, и клетка переключается на превращение избытка метионина в цистеин и глутатион. Было предположено, что такая регуляция обеспечивает гомеостаз метионина – поддержание его концентрации в крови на примерно постоянном уровне.

Следует подчеркнуть особую роль генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, поскольку дефицит метильных групп напрямую связан с полиморфизмами в данных генах. Полиморфные варианты генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR*, обуславливая различную функциональную значимость белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций в ходе фолатного цикла и, по мнению ряда авторов, могут рассматриваться как фактор риска развития целого ряда заболеваний [6, 27].

Существует ряд аллельных вариантов гена *MTHFR*, вызывающих тяжелую недостаточность фермента, но большинство из них являются редкими. Наиболее изучен полиморфизм *S677T*: точковая замена (миссенс-мутация) цитозина (C) на тимин (T) в позиции 677, приводящая к замене аминокислотного остатка аланина на валин (Ala222Val) в сайте связывания фолата [6, 15]. У лиц, гетерозиготных по данной мутации, отмечается термоллабильность фермента и снижение его активности примерно до 35%, у гомозигот – до 70%. Наличие этой мутации может сопровождаться повышением уровня гомоцистеина в крови. Другим полиморфизмом гена *MTHFR* является точковая

замена аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298, приводящая к замене аминокислотного остатка глутамина на аланин (Glu429Ala) в регуляторном домене фермента [25]. Аллель A1298C незначительно снижает активность фермента. В отличие от полиморфизма C677T, гетерозиготность и гомозиготность по мутации A1298C не сопровождается повышением концентрации общего гомоцистеина и снижением уровня фолата в плазме. Однако компаунд-гетерозиготность по двум аллелям – 677T и 1298C – сопровождается снижением активности фермента на 40–50 %, повышением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением уровня фолата, как это бывает при гомозиготном носительстве аллели 677T.

В гене метионинсинтазы, катализирующем реметилование гомоцистеина в метионин, описан полиморфизм в позиции A2756G в сайте связывания фермента MTR, приводящий к замене аспарагиновой кислоты на глицин [15, 35]. Большинство исследований свидетельствуют о сниженном уровне гомоцистеина в плазме, чаще при гомозиготном носительстве полиморфизма A2756G, чем при гетерозиготном [23, 28, 30]. Полиморфизмом гена MTRR является A66G – точечная замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 66, приводящая к замене аминокислотного остатка изолейцин на метионин (Ile22Met). Данный полиморфизм в 4 раза снижает активность фермента MTRR [6]. Таким образом, на эпигенетическом статусе гена могут отразиться изменения локусов, которые тем или иным способом вовлечены в регуляцию структуры хроматина, т.е. полиморфные варианты гена 5,10-MTHFR могут оказывать влияние на характер метилирования ДНК, изменяя уровень SAM. Было показано, что наличие гомозиготной замены 677T в гене MTHFR у женщины увеличивает риск рождения ребенка с синдромом Энгельмана и эпимутацией в центрах импринтинга [19].

Таким образом, метилирование ДНК в геноме является специфической формой клеточной памяти (эпигенетическая память), которая играет ключевую роль в развитии благодаря специфическому кодированию генной экспрессии в разных клетках. Несмотря на единый геном клетки организма имеют разные эпигеномы, что обеспечивает дифференциальную экспрессию, разные клеточные фенотипы и функции. Также установлено, что метилирование цитозиновых оснований ДНК предопределяет взаимодействие между ДНК и белками, входящими в состав хроматина, и такое взаимодействие через механизм компактизации-декомпактизации хроматина регулирует экспрессию генов. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции генной активности тесно взаимосвязаны. Нуклеотидная последовательность гена определяет локализацию потенциальных сайтов метилирования (CpG-островков) и кодирует ферменты, вовлеченные в процесс генной регуляции. В то же время сама экспрессия генов, записанных в генетическом коде, регулируется процессом метилирования.

По настоящее время остается неясной природа тотального деметилирования ДНК и, что еще важнее, природа возвратного метилирования определенных генов при разных опухолях, ряде аутоиммунных и аллергических заболеваний и, более того, у разных индивидов. Пожалуй, четко показано только одно: имеются гены резистентные и гены, склонные к отклоняющемуся от нормы метилированию. Причем наличие этих генов обозначено как в нормальных клетках, так и в клетках с повышенной активностью ДНК-метилтрансферазы 1. В последнем случае даже несмотря на увеличенную экспрессию данного фермента, на возросшее число метилированных генов, большая часть генов оставалась резистентной к метилированию. Это может свидетельствовать о наличии у большинства генов защитных механизмов против aberrантной метилиции. Предполагается, что CpG-островки различаются между собой по их внутренней чувствительности к ненормальному метилированию, возможно, основанному на содержании последовательности [16].

И все же, несмотря на недостаточность четких данных по отдельным патологиям, входящим в группу основных заболеваний современного человека (рак, атеросклероз, аутоиммунные и аллергические заболевания), несмотря на ясно обозначенные различия в иммунопатогенезе данных заболеваний и в их этиологии, имеются основания говорить о базисной тождественности их патогенеза. Последняя заключается в нестабильности генома различных клеток при данных патологиях, индуцированных такими механизмами, как метилирование ДНК и деацетилирование гистонов, обуславливающих эпигенетическое «замолкание» генов; тотальное деметилирование ДНК и ацетилирование гистонов. В первом случае хроматин конформационно характеризуется как релаксированный эухроматин, во втором – как компактный гетерохроматин. По всей вероятности, тотальное гипометилирование ДНК может быть условием для усиленного влияния генотипа, выражающееся в потенциальном повышении интенсивности мутационного процесса. Здесь будет проявляться влияние эпигенотипа на генотип.

Литература

1. Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика // Генетика. 2006. Т. 42, № 9. С. 1186–1199.
2. Гольшев С.А., Вихрева П.Н., Шеваль Е.В. и др. Роль метилирования ДНК и посттрансляционных модификаций гистонов в организации и поддержании структуры гетерохроматиновых доменов (хромоцентров) // Цитология. 2008. Т. 50, № 11. С. 972–982.
3. Гречанина Е.Я., Маталон Р., Гречанина Ю.Б. и др. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 54. С. 53–61.
4. Козлов В.А. Метилирование ДНК клетки и патология организма // Медицинская иммунология. 2008. Т. 10, № 4–5. С. 307–318.
5. Лебедев И.Н., Саженова Е.А. Эпимутации импринтированных генов в геноме человека: классификация, причины воз-

- никновения, связь с наследственной патологией // Генетика. 2008. Т. 44, № 10. С. 1356–1373.
6. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А. и др. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. X, № 1. С. 23–28.
 7. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю. и др. Эпигенетические исследования синдрома Ретта как адекватной модели аутистических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105, № 7. С. 4–11.
 8. Юров И.Ю., Виллард Л., Ворсанова С.Г. и др. Особенности инактивации хромосомы X у женщин старше 70 лет // Цитология и генетика. 2004. Т. 4. С. 49–54.
 9. Balada E., Ordi-Ros J., Serrano-Acedo S. et al. Transcript overexpression of the MBD2 and MBD4 genes in CD4+ T cells from systemic lupus erythematosus patients // J. Leukoc. Biol. 2007. Vol. 81, No. 6. P. 1609–1619.
 10. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory // Genes Dev. 2002. Vol. 16. P. 6–21.
 11. Blom H.J., Shaw G.M., Finnell R.H. Neural tube defects and folate: case far from closed // Nat. Rev. Neurosci. 2006. Vol. 7. P. 724–731.
 12. Bruce K.D., Cagampang F.R. Epigenetic priming of the metabolic syndrome // Toxicol. Mech. Methods. 2011. Vol. 21, No. 4. P. 353–361.
 13. Castel S.E., Martienssen R.A. RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond // Nat. Rev. Genet. 2013. Vol. 14, No. 2. P. 100–112.
 14. Craig J.M. Heterochromatin - many flavours, common themes // Bioessays. 2004. Vol. 27. P. 17–28.
 15. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J., Bailey L.B. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role // Adv. Nutr. 2012. Vol. 3, No. 1. P. 21–38.
 16. Feltus F.A., Lee E.K., Costello J.F. et al. Predicting aberrant CpG island methylation // PNAS. 2003. Vol. 100, No. 21. P. 12253–12258.
 17. Grechanina E., Matalon R.K., Holmse B.B. Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR), Methionine Synthase Reductase (MTRR), and Reduced Folate Carrier-1 (RFC-1) in a High Neural Tube Defect Risk Population // J. Inherit. Metab. Dis. 2007. Vol. 30, No. 1. P. 30.
 18. Herrmann W., Lorenzl S., Obeid R. Review of the role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric disorders--current evidence and preliminary recommendations // Fortschr Neurol Psychiatr. 2007. Vol. 75, No. 9. P. 515–527.
 19. Hogg K., Price E.M., Hanna C.W., Robinson W.P. Prenatal and perinatal environmental influences on the human fetal and placental epigenome // Clin. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 92, No. 6. P. 716–726.
 20. Kankirawatana P., Leonard H., Ellaway C. et al. Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations // Neurology. 2006. Vol. 67, No. 1. P. 164–166.
 21. Kellermayer R. Epigenetics and the developmental origins of inflammatory bowel disease // Canadian J. Gastroenterol. 2012. Vol. 26, No. 12. P. 909–915.
 22. Lee W.J., Kim H.J. Inhibition of DNA methylation is involved in transdifferentiation of myoblasts into smooth muscle cells // Mol. Cells. 2007. Vol. 24, No. 3. P. 441–444.
 23. Miltenberger-Miltenyi G., Laccone F. Mutations and polymorphisms in the human methyl CpG-binding protein MECP2 // Hum. Mutat. 2003. Vol. 22, No. 2. P. 107–115.
 24. Moog U., Smeets E.E., van Roozendaal K.E. et al. Neurodevelopmental disorders in males related to the gene causing Rett syndrome in females (MECP2) // Europ. J. Paediat. Neurol. 2003. Vol. 7. P. 5–12.
 25. Müller T., Jugel C., Muhlack S. et al. Methyl group-donating vitamins elevate 3-o-methyldopa in patients with Parkinson disease // Clin Neuropharmacol. 2013. Vol. 36, No. 2. P. 52–54.
 26. Rodenhiser D., Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical application // CMAJ. 2006. Vol. 174, No. 3. P. 341–348.
 27. Sabbagh A.S., Mahfoud Z. High Prevalence of MTHFR Gene A1298C Polymorphism in Lebanon // Genetic Testing. 2008. Vol. 12, No. 1. P. 75–80.
 28. Scarano M.I., Strazzullo M., Matarazzo R. DNA methylation 40 years later: its role in human health and disease // J. Cell. Physiol. 2005. Vol. 204, No. 1. P. 21–35.
 29. Sharp L., Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: A HuGE Review // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 159. P. 423–443.
 30. Shibata K.R., Aoyama T., Shima Y. et al. Expression of the p161N-K4A gene is associated closely with senescence of human mesenchymal stem cells and is potentially silenced by DNA methylation during in vitro expansion // Stem. Cells. 2007. Vol. 25, No. 9. P. 2371–2382.
 31. Tadokoro Y., Ema H., Okano M. et al. De novo DNA methyltransferase is essential for self-renewal, but not for differentiation, in hematopoietic stem cells // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204, No. 4. P. 715–722.
 32. Topcu M., Akyerli C., Sayi A. et al. Somatic mosaicism for a MECP2 mutation associated with classic Rett syndrome in a boy // Europ. J. Hum. Genet. 2002. Vol. 10. P. 77–81.
 33. Vivekanandan P., Thomas D., Torbenson M. Hepatitis B viral DNA is methylated in liver tissues // J. Viral. Hepat. 2008. Vol. 15, No. 2. P. 103–107.
 34. Vliet J., Oates N.A., Whitelaw. Epigenetic mechanisms in context in the complex diseases // Cell. Mol. Life Sci. 2007. Vol. 64. P. 1531–1538.
 35. Vogel S., Meyer K., Fredriksen A. et al. Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk – a Norwegian population-based nested case-control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort // Int. J. Epidemiol. 2013. Vol. 42, No. 1. P. 201–210.
 36. Waggoner D. Mechanisms of disease: epigenesis // Semin. Pediatr. Neurol. 2007. Vol. 14. P. 7–14.
 37. Weaving L.S., Williamson S.L., Bennetts B. et al. Effects of MECP2 mutation type, location and X-inactivation in modulating Rett syndrome phenotype // Am. J. Med. Genet. 2003. Vol. 118A. P. 103–114.
 38. Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetic mechanisms and the development of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130, No. 6. P. 1243–1255.

Поступила в редакцию 26.03.2013.

ROLE OF DNA METHYLATION AND FOLATE METABOLISM IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES IN THE HUMAN BODY

T.A. Shumatova, N.G. Prikhodchenko, L.A. Odenbakh, I.V. Efremova

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary – The review was devoted the current understanding of the role of DNA methylation in the physiology and pathology of the human body. It was revealed the influence of genotype on epigenotype, the factors that trigger and suppress the processes of DNA methylation and histone deacetylation, the role of the state of folate metabolism in the development of pathological processes. Special attention was paid to the role of genes encoding enzymes of folate cycle, since lack of methyl groups directly linked to polymorphisms in these genes. It was shown that polymorphic variants of genes MTHFR, MTRR and MTR, causing different functional significance of protein products affect a wide range of biochemical reactions in the folate cycle, and, according to some authors, can be regarded as a risk factor for a number of diseases

Key words: epigenetics, ontogenesis, folate cycle, homocysteine.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 39–43.